

2022 年度福島県労働保健センター：研究報告

「福島県労働保健センター産業医学・産業保健に関する調査研究に対する助成制度」

研究タイトル

直視コンベックス型超音波内視鏡スコープによる胃粘膜下病変に対する超音波内視鏡下穿刺吸引生検の有用性と検体採取困難因子の検証

研究責任者：引地拓人

研究代表者：引地拓人

研究分担者：橋本 陽、中村 純、加藤恒孝、柳田拓実

研究機関：福島県立医科大学附属病院 内視鏡診療部

研究協力機関：公益財団法人 福島県労働保健センター

本研究は、公益財団法人福島県労働保健センターの産業医学・産業保健に関する調査研究に対する助成を受けて実施した。

緒言

胃粘膜下病変（subepithelial lesion: SEL）にはさまざまな病変が含まれるが、とくに消化管間質性腫瘍（gastrointestinal stromal tumor: GIST）は頻度が高く、臨床上重要な病変である [1]。GIST は悪性ポテンシャルを有するとされ、原則的に外科的切除術が選択されるため、胃 SEL では可能な限り病理学的診断を得ることが重要である [2]。病理検体の採取法として、超音波内視鏡（endoscopic ultrasound: EUS）を使用した超音波内視鏡下組織採取（EUS-guided tissue acquisition: EUS-TA）の有用性が報告されている [3-5]。しかし、胃 SEL の EUS-TA では、胃 SEL は硬く針を刺しにくい場合や、刺した後に病変内で針を十分に動かせない場合がある。そのため、膵腫瘍の EUS-TA に比べて検体採取が難しいことがあり [6]、特に 20 mm 以下の胃 SEL に対する EUS-TA の検体採取率は 54~81%と不十分な成績が報告されている [7-10]。

従来、EUS-TA には、主として斜視コンベックス型 EUS スコープが用いられてきた。近年、内視鏡の正面方向を観察・穿刺できる直視コンベックス型 EUS スコープが開発され、SEL への穿刺が容易になる可能性が報告されている [11,12]。また、組織診断に適した検体を採取するために設計された fine needle biopsy (FNB) 針は、従来の fine needle aspiration (FNA) 針よりも胃 SEL の検体採取に優れ、American College of Gastroenterology のガイドラインでも推奨されている [13]。なかでも、針先が二叉状の fork-tip 針を用いた EUS-TA では、86.7~96%の高い診断精度が報告されている [14-16]。直視コンベックス型 EUS スコープと fork-tip 針は、それぞれ胃 SEL の検体採取成績を向上させる可能性があるが、両者を組み合わせた研究はない。そこで、本研究では、直視コンベックス型 EUS スコープと fork-tip 針を用い

た胃 SEL に対する EUS-TA の有用性と安全性を前向きに検討した。

対象と方法

研究デザインと対象患者

本研究は単施設前向き観察研究である。2020 年 11 月から 2024 年 9 月までに福島県立医科大学附属病院内視鏡診療部で胃 SEL に対する EUS-TA を受けた患者のうち、適格基準を満たし、文書による同意が得られた患者を登録した。本研究は福島県立医科大学倫理委員会の承認を得て、ヘルシンキ宣言に従って実施した。

適格基準は、①事前の EUS で固有筋層または粘膜下層由来と考えられる最大径 10 mm 以上の低エコー腫瘍と診断されていること、②患者が 20 歳以上であること、③十分な説明後に患者本人から自由意思による文書同意が得られていること、とした。除外基準は、①抗血栓薬を服用しており、日本消化器内視鏡学会の『抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン』[17,18] に従った休薬または薬剤変更ができない患者、②研究責任医師が本研究への参加を不適当と判断した患者、とした。

研究のプロトコール

術者は、対象臓器を問わず 20 例以上の EUS-TA 経験があり、かつ直視コンベックス型 EUS スコープを用いた EUS-TA を 5 例以上経験した医師とした。

直視コンベックス型 EUS スコープ (TGF-UC260J; Olympus Medical Systems Corporation, Tokyo, Japan) の先端には、病変との適切な距離を保つため、プラスチック製先端フード (Mole Cap; TOP Corporation, Tokyo, Japan) を装着した。胃内の SEL を EUS スコープの内視鏡画像で確認した後、EUS 画像に切り替え、22G の fork-tip 針 (SharkCore; Covidien Japan Corporation, Tokyo, Japan) を用いて病変を穿刺した。針先が病変内に入った後、スタイレットを抜去し、20 mL シリンジで陰圧をかけながら病変内で針を約 20 回往復させ、検体を採取した。シリンジ内への血液の逆流を認めた場合は、その時点で穿刺を終了した。原則として、同じ手技を 2 回行ったが、1 回目の検体に血液が多い場合は、2 回目をスロープル法とした [19]。病変の硬さや胃壁の伸展のため針を病変内に進められなかった場合も 1 回の穿刺として数え、穿刺失敗と判定した。2 回の穿刺後、サイトスクリーナーが Cyto-quick 染色による迅速細胞診 (rapid on-site cytological evaluation: ROSE) を行い [20]、十分な検体が得られたと判断した場合は試験穿刺を終了した。

直視コンベックス型 EUS スコープによる 2 回の穿刺後も ROSE で検体不十分と判定された場合は、斜視コンベックス型 EUS スコープ (GF-UCT260; Olympus Medical Systems Corporation, Tokyo, Japan) に変更し、同様の方法でさらに 2 回穿刺した。試験穿刺は両スコープを合わせて最大 4 回とした。4 回の穿刺後も検体不十分であった場合は、レスキュー処置として、術者の判断でいずれかのスコープを選択し、5 回目以降の穿刺を行った。この際は、穿刺針および術者の変更を認めた。採取した検体は、使用した EUS スコープごとに分

けて 10%ホルマリンで固定し、ヘマトキシリン・エオジン（HE）染色による組織診断を行った。GIST などの間葉系腫瘍が疑われた場合は、c-kit、desmin、S-100 などの免疫染色を追加した。

評価項目

主要評価項目は、直視コンベックス型EUSスコープによるEUS-TAの検体採取成功率とした。副次評価項目は、同スコープによるEUS-TAの正診率、斜視コンベックス型EUSスコープへの変更例を含む全症例での検体採取成功率および正診率、ならびに手技関連有害事象とした。

検体採取成功は、①ROSE で検体十分と判定された場合、または②ROSE では不十分と判定されても、永久標本の HE 染色で組織学的評価が可能であった場合、と定義した。ROSE および HE 染色のいずれでも評価可能な検体が得られなかった場合は、検体採取不成功とした。また、合計 4 回の試験穿刺では検体を得られず、5 回目以降の追加穿刺で初めて採取できた場合も、本研究の評価上は検体採取不成功とした。正診率は、外科的または内視鏡的に切除された症例を対象として、EUS-TA による病理診断と切除標本の最終病理診断が一致した割合と定義した。

有害事象は、内視鏡的止血または輸血を要する出血、画像上遊離ガスを認める穿孔、あるいは治療を要する感染と定義した。年齢、性別、病変の部位・大きさ・発育様式、EUS 所見、EUS-TA の手技時間および有害事象を記録した。

統計

主要評価項目である直視コンベックス型 EUS スコープによる検体採取成功率について、母比率の信頼区間に基づいて必要症例数を算出した。直視コンベックス型 EUS スコープと fork-tip 針を併用した先行研究がなく、期待される成功率が不明であったため、分散が最大となる成功率 50%を仮定した。許容誤差 15%、信頼度 95%とすると必要症例数は 43 例となり、脱落 5 例を見込んで目標登録数を 48 例とした。連続変数は中央値（四分位範囲）で、カテゴリ変数は例数と割合で示した。

結果

患者背景

48 病変を解析対象とした。患者および病変の背景を表 1 に示す。年齢中央値は 68 歳で、男性は 52.1%（25/48）であった。病変の 77.1%（37/48）は胃上部に位置し、大弯病変は 20.8%（10/48）であった。発育様式は管内発育型が 56.2%（27/48）と最も多かった。病変径中央値は 19.5 mm で、20 mm 以下の病変は 58.3%（28/48）であった。

解析結果

直視コンベックス型 EUS スコープのみで試験穿刺を完了できた割合は 85.4% (41/48) であった (表 2)。7 例 (14.6%) では、2 回の穿刺後の ROSE で検体不十分と判定されたため、斜視コンベックス型 EUS スコープに変更した。ただし、この 7 例のうち 2 例では、直視コンベックス型 EUS スコープで採取した永久標本に組織学的評価が可能な検体が含まれていた。したがって、直視コンベックス型 EUS スコープによる最終的な検体採取成功率は 89.6% (43/48) であった。直視コンベックス型 EUS スコープで検体採取不成功と判定された 5 例のうち、2 例では斜視コンベックス型 EUS スコープへの変更後に検体採取に成功した。両スコープを合わせた全体の検体採取成功率は 93.8% (45/48) であった。EUS-TA 検体による病理診断は、GIST 37 例、平滑筋腫 4 例、確定診断が困難な紡錘形細胞腫瘍 2 例、神経鞘腫 1 例、異所性膵 1 例、診断不能 3 例であった。EUS-TA に関連する有害事象は認めなかった。

外科的切除を行った 35 例のうち、直視コンベックス型 EUS スコープのみで検体採取に成功した 33 例では、EUS-TA 診断と切除標本の最終病理診断が全例で一致した。斜視コンベックス型 EUS スコープへの変更例を含む切除 35 例全体でも、正診率は 100% であった。切除標本の最終病理診断は GIST 34 例、神経鞘腫 1 例であった。

直視コンベックス型 EUS スコープによる EUS-TA で検体採取に失敗した 5 病変は、すべて 20 mm 以下であった (表 3)。20 mm 以下の病変に限った検体採取成功率は 82.1% (23/28) であり、20 mm を超える病変では 100% (20/20) であった。

考察

本研究は、直視コンベックス型 EUS スコープと fork-tip 針を組み合わせた胃 SEL に対する EUS-TA の成績を前向きに検討した報告である。直視コンベックス型 EUS スコープによる検体採取成功率は 89.6% で、斜視コンベックス型 EUS スコープへの変更例を含めると 93.8% であった。切除例における正診率は 100% であり、手技関連有害事象は認めなかった。

直視コンベックス型 EUS スコープは、従来の斜視コンベックス型 EUS スコープよりも消化管壁に対して正面方向から穿刺しやすい。このため、胃体部、大弯、前壁など、斜視コンベックス型 EUS スコープでは穿刺が難しい部位でも病変に穿刺しやすいとされている [21–23]。Matsuzaki らの前向きランダム化クロスオーバー試験では、両スコープの診断率に有意差はなかったが、直視コンベックス型 EUS スコープでは採取検体の面積が大きく、手技時間も短かった [12]。本研究では、病変の 77.1% が胃上部にあり、45.8% が前壁または大弯に位置していたにもかかわらず、直視コンベックス型 EUS スコープのみで 89.6% の検体採取成功率が得られた。この結果には、病変へ正面方向から穿刺しやすい同スコープの構造的特徴が寄与した可能性がある。

穿刺針については、近年のメタアナリシスで、FNB 針が FNA 針よりも SEL の検体採取率および正診率に優れることが示されている [24,25]。fork-tip 針は先端が二叉状で、組織を切り取る能力が高い。これまで、fork-tip 針を用いた EUS-TA の診断精度または正診率は、GIST が疑われる SEL で 86.7%、胃 SEL で 92.3–96% と報告されている [14–16]。本研究でも、

両スコープを合わせた検体採取成功率は 93.8%で、切除例における正診率は 100%であった。対照群がないため fork-tip 針単独の効果は判断できないが、同針によって組織診断に適した検体を採取できた可能性がある。

本研究では、直視コンベックス型 EUS スコープで検体採取に失敗した 5 病変はすべて 20 mm 以下であり、20 mm を超える病変では全例で採取に成功した。日本消化器内視鏡学会の EUS-FNA ガイドラインでは、20 mm 以下の胃 SEL に対する EUS-FNA は治療方針の決定に有用であり、実施が提案されている [26]。一方、小さな SEL では、病変内で針を動かせる距離が短く、呼吸やスコープ操作によって病変が動きやすいため、検体採取が難しい [27]。本研究における 20 mm 以下の病変の検体採取成功率は 82.1%であり、既報と比べても良好であった。また、直視コンベックス型 EUS スコープの先端にフードを装着すると、病変との距離を保ち、病変を安定させやすいことが報告されている [11]。本研究でも同様に Mole Cap を使用しており、安定した穿刺に役立った可能性がある。ただし、本研究には対照群がないため、スコープ、穿刺針、先端フードの各要素が成績に及ぼした効果を個別に評価することはできない。しかし、直視コンベックス型 EUS スコープの先端フードに Mole Cap を使用した EUS-TA の研究はこれまでなく、この点も本研究の新規性である。

本研究にはいくつかの限界がある。第 1 に、単施設研究であり、対象は 48 病変と比較的少なかった。第 2 に、対照群を設けていないため、斜視コンベックス型 EUS スコープや他の穿刺針との直接比較はできない。第 3 に、術者を一定の経験を有する医師に限定したため、経験の少ない術者でも同様の成績が得られるかは不明である。第 4 に、正診率は切除された 35 例のみで評価しており、未切除例を含む全症例の診断精度を示すものではない。

結語

直視コンベックス型 EUS スコープと fork-tip 針を用いた胃 SEL に対する EUS-TA は、有用かつ安全な検体採取法となる可能性が示された。しかし、今後、多施設研究や比較試験による検証が必要である。一方、小病変では検体採取が困難な場合があり、さらなる穿刺技術やデバイスの改良が必要である。

謝辞

本研究は、公益財団法人福島県労働保健センター「産業医学・産業保健に関する調査研究助成制度」の助成を受けて実施した。佐藤卓也理事長をはじめ、同センターの関係者の皆様に深く感謝申し上げます。

文献

1. Y. Choe, Y. K. Cho, G. H. Kim, et al., "Prevalence, natural progression, and clinical practices of upper gastrointestinal subepithelial lesions in Korea: A multicenter study," *Clinical Endoscopy* 56 (2023): 744–753.
2. O. Goto, M. Kaise, K. Iwakiri, "Advancements in the diagnosis of gastric subepithelial tumors," *Gut and Liver* 16 (2022): 321–330.
3. M. A. Mekky, K. Yamao, A. Sawaki, et al., "Diagnostic utility of EUS-guided FNA in patients with gastric submucosal tumors," *Gastrointestinal Endoscopy* 71 (2010): 913–919.
4. P. S. Sepe, B. Moparty, M. B. Pitman, et al., "EUS-guided FNA for the diagnosis of GI stromal cell tumors: Sensitivity and cytologic yield," *Gastrointestinal Endoscopy* 70 (2009): 254–261.
5. K. M. Hoda, S. A. Rodriguez, D. O. Faigel, "EUS-guided sampling of suspected GI stromal tumors," *Gastrointestinal Endoscopy* 69 (2009): 1218–1223.
6. M. Kida, Y. Kawaguchi, E. Miyata, et al., "Endoscopic ultrasonography diagnosis of subepithelial lesions," *Digestive Endoscopy* 29 (2017): 431–443.
7. K. Akahoshi, M. Oya, T. Koga, et al., "Clinical usefulness of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for gastric subepithelial lesions smaller than 2 cm," *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* 23 (2014): 405–412.
8. H. Ikehara, Z. Li, J. Watari, et al., "Histological diagnosis of gastric submucosal tumors: A pilot study of endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy vs mucosal cutting biopsy," *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy* 7 (2015): 1142–1149.
9. T. Osoegawa, Y. Minoda, E. Ihara, et al., "Mucosal incision-assisted biopsy versus endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration with a rapid on-site evaluation for gastric subepithelial lesions: A randomized cross-over study," *Digestive Endoscopy* 31 (2019): 413–421.
10. K. Nagai, A. Sofuni, T. Tsuchiya, et al., "Efficacy of the Franseen needle for diagnosing gastrointestinal submucosal lesions including small tumors," *Endoscopic Ultrasound* 10 (2021): 424–430.
11. A. Yamabe, A. Irisawa, M. Bhutani, et al., "Usefulness of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration with a forward-viewing and curved linear-array echoendoscope for small gastrointestinal subepithelial lesions," *Endoscopy International Open* 3 (2015): E161–E164.
12. I. Matsuzaki, R. Miyahara, Y. Hirooka, et al., "Forward-viewing versus oblique-viewing echoendoscopes in the diagnosis of upper GI subepithelial lesions with EUS-guided FNA: A prospective, randomized, crossover study," *Gastrointestinal Endoscopy* 82 (2015): 287–295.
13. B. C. Jacobson, A. Bhatt, K. B. Greer, et al., "ACG clinical guideline: Diagnosis and management of gastrointestinal subepithelial lesions," *American Journal of Gastroenterology* 118 (2023): 46–58.

14. A. H. El Chafic, D. Loren, A. Siddiqui, et al., "Comparison of FNA and fine-needle biopsy for EUS-guided sampling of suspected GI stromal tumors," *Gastrointestinal Endoscopy* 86 (2017): 510–515.
15. M. Takasumi, T. Hikichi, M. Hashimoto, et al., "Usefulness of a fork-tip needle in endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy for gastric subepithelial lesions," *Diagnostics* 11 (2021): 1883.
16. Y. Yamashita, R. Ashida, H. Yamazaki, et al., "Comparison of 22G fork-tip and Franseen needles and usefulness of contrast-enhanced endoscopic ultrasound for diagnosis of upper gastrointestinal subepithelial lesions," *Diagnostics* 12 (2022): 3122.
17. K. Fujimoto, M. Fujishiro, M. Kato, et al., "Guidelines for gastroenterological endoscopy in patients undergoing antithrombotic treatment," *Digestive Endoscopy* 26 (2014): 1–14.
18. M. Kato, N. Uedo, S. Hokimoto, et al., "Guidelines for gastroenterological endoscopy in patients undergoing antithrombotic treatment: 2017 appendix on anticoagulants including direct oral anticoagulants," *Digestive Endoscopy* 30 (2018): 433–440.
19. P Saxena, M. El Zein, T Stevens, et al. "Stylet slow-pull versus standard suction for endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of solid pancreatic lesions: a multicenter randomized trial," *Endoscopy* 50 (2018): 497–504.
20. T Hikichi, A Irisawa, M. S. Bhutani, et al. "Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of solid pancreatic masses with rapid on-site cytological evaluation by endosonographers without attendance of cytopathologists," *Journal of Gastroenterology* 44 (2009): 322–328.
21. L. Fuccio, F. Attili, A. Larghi, "Forward-viewing linear echoendoscope: A new option in the endoscopic ultrasound armamentarium (with video)," *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences* no. 22 (2015): 27–34.
22. T. Hikichi, M. Hashimoto, T. Yanagita, et al., "Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for gastrointestinal subepithelial lesions," *Journal of Medical Ultrasonics* 51 (2024): 195–207.
23. S. Lee, D. W. Seo, JH. Choi, et al., "Evaluation of the feasibility and efficacy of forward-viewing endoscopic ultrasound," *Gut and Liver* 9 (2015).
24. A. Facciorusso, S. P. Sunny, V. Del Prete, et al., "Comparison between fine-needle biopsy and fine-needle aspiration for EUS-guided sampling of subepithelial lesions: A meta-analysis," *Gastrointestinal Endoscopy* 91 (2020): 14–22.e2.
25. Y. Tan, X. Tang, J. Huang, et al., "Efficacy, feasibility, and safety of endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy for the diagnosis of gastrointestinal subepithelial lesions: A systematic review and meta-analysis," *Journal of Clinical Gastroenterology* 56 (2022): e283–e292.

26. 入澤篤志, 蘆田玲子, 伊佐山浩通, ほか. EUS-FNA ガイドライン. 日本消化器内視鏡学会雑誌 66 (2024): 1739–1806.
27. Y. Minoda, S. Nagatomo, H. Ogino, et al., "Endoscopic diagnosis of gastric subepithelial lesions < 20 mm: Current strategies and emerging solutions," *Digestive Endoscopy* 38 (2026): e70079.

表 1. 患者および病変の背景 (n=48)

年齢 (歳)、中央値 (IQR)		68.0 (59.0–75.3)
性別、n (%)	男性	25 (52.1)
	女性	23 (47.9)
胃内の部位、n (%)	胃上部	37 (77.1)
	胃中部	6 (12.5)
	胃下部	5 (10.4)
	前壁	12 (25.0)
	後壁	18 (37.5)
周在部位、n (%)	小弯	8 (16.7)
	大弯	10 (20.8)
病変最大径 (mm)、中央値 (IQR)		19.5 (15.0–25.3)
病変径 20 mm 以下、n (%)	管内発育型	28 (58.3)
	混合発育型	27 (56.2)
発育様式、n (%)	混合発育型	19 (39.6)
	管外発育型	2 (4.2)
病変表面の陥凹、n (%)		2 (4.2)

IQR : 四分位範囲

表 2. 対象病変に対する超音波内視鏡下組織採取の成績 (n=48)

直視コンベックス型 EUS スコープのみで 試験穿刺を完了した割合、n (%)		41 (85.4)
直視コンベックス型 EUS スコープによる 検体採取成功率*、n (%)		43 (89.6)
直視コンベックス型 EUS スコープによる 病変径別検体採取成功率、n (%)	≤20 mm	23 (82.1)
	>20 mm	20 (100)
斜視コンベックス型 EUS スコープへの変更を含む EUS-TA での最終検体採取成功率、n (%)		45 (93.8)
斜視コンベックス型 EUS スコープへの変更を含む EUS-TA での病変径別最終検体採取成功率、n (%)	≤20 mm	25 (89.3)
	>20 mm	20 (100)
EUS-TA 検体による病理診断、n (%)	GIST	37 (77.1)
	平滑筋腫	4 (8.3)
	紡錘形細胞腫瘍	2 (4.2)
	神経鞘腫	1 (2.1)
	異所性腭	1 (2.1)
	診断不能	3 (6.3)
EUS-TA 後の切除術、n (%)	外科的切除	35 (72.9)
	なし	13 (27.1)
外科的切除例の最終病理診断、n (%)	GIST	34 (97.1)
	神経鞘腫	1 (2.9)
EUS-TA 診断と切除標本の最終病理診断の一致率、 n (%)		35 (100)
EUS-TA に関連する有害事象、n (%)		0 (0)

EUS：超音波内視鏡、EUS-TA：超音波内視鏡下組織採取、GIST：消化管間質腫瘍

*直視コンベックス型 EUS スコープでの EUS-TA 時の迅速細胞診では検体不十分と判定され斜視コンベックス型 EUS スコープでも穿刺を行ったが、直視コンベックス型 EUS スコープで採取した永久標本に評価可能な組織が含まれていた 2 例を含む。この 2 例を含め、直視コンベックス型 EUS スコープによる EUS-TA で検体採取成功と判定した。

表 3. 直視コンベックス型 EUS スコープと fork-tip 針を用いた超音波内視鏡下組織採取での組織採取不成功例

症例	年齢 (歳)	性別	胃内の 部位	周在 部位	病変径 (mm)	発育様式	斜視コンベックス型 EUS スコープによ る EUS-TA 成功	EUS-TA に よる診断	最終診断の ための 切除法	切除による 最終診断
1	44	男	胃上部	後壁	13	混合発育型	成功	平滑筋腫	なし	該当なし
2	75	男	胃上部	前壁	15	管内発育型	成功	GIST	LECS	GIST
3	69	男	胃上部	大弯	16	混合発育型	不成功	GIST*	LECS	GIST
4	38	女	胃中部	前壁	16	管内発育型	不成功	診断不能	なし	該当なし
5	59	男	胃上部	大弯	20	管内発育型	不成功	診断不能	ESD	悪性リンパ腫

EUS: 超音波内視鏡、EUS-TA: 超音波内視鏡下組織採取、GIST: 消化管間質腫瘍、LECS: 腹腔鏡内視鏡合同手術、ESD: 内視鏡的粘膜下層剥離術

*本試験での既定の穿刺回数での EUS-TA 後の、追加穿刺の EUS-TA の永久標本により、GIST と診断された。